

Mirosław Szmidt

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Katedra Nauk Klinicznych
Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. M. Szmidt

Wpływ leczenia formoterolem, formoterolem i tiotropium, formoterolem z wziewnym glikokortykosteroidem i tiotropium na czynność płuc, tolerancję wysiłku i proste, poranne czynności u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)

The influence of treatment with formoterol, formoterol with tiotropium, formoterol with inhaled glucocorticosteroid and tiotropium on lung functions, tolerance of exercise and simple, morning everyday activities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Praca powstała przy wsparciu finansowym firmy Chiesi Polska

Summary

Bronchodilators — long-acting β_2 -adrenergic agonists (formoterol and salmeterol) and a long-acting antimuscarinic drug (tiotropium), are the main drugs applied in symptomatic treatment of COPD. In patients with COPD, dyspnea is frequently associated with simple everyday activities. Two questionnaires have been published recently as a means of assessing the patients' ability to perform morning activities and symptoms. Dynamic hyperinflation is the pathophysiological disorder responsible for dyspnea and decreased exercise tolerance in COPD. Formoterol is faster than salmeterol in diminishing air-trapping. It has been shown that treatment with formoterol and tiotropium in COPD patients improves FEV₁, FVC, IC, symptoms score and quality of life in comparison with tiotropium applied alone. Among LABA and inhaled glucocorticosteroids combinations, those containing formoterol have a more beneficial effect on the ability to perform simple morning activities (budesonide/formoterol was better than fluticasone/salmeterol). Beclomethasone/formoterol — 400/24 mcg/die, in comparison with fluticasone/salmeterol — 500/100 mcg/die significantly reduced air-trapping and dyspnea in COPD patients. The comparison of budesonide/formoterol — 400/12 mcg 2 × die with beclomethasone/formoterol — 200/12 mcg 2 × die has shown similar influence of both combinations on FEV₁, dyspnea, 6-minute walk test, symptoms score and quality of life. The addition of budesonide and formoterol combination to tiotropium gives further benefits: reduces number of exacerbations, improves FEV₁, symptoms score and performance of simple morning routines. Doctors should pay more attention to symptoms and limitations in simple activities in the morning and adequately adjust the treatment.

Key words: COPD, morning everyday activities, bronchodilators

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 255–262

Streszczenie

Leki rozszerzające oskrzela — długodziałający agoniści receptora β_2 -adrenergicznego (formoterol i salmeterol) oraz długodziałający lek antymuskarynowy — tiotropium stanowią główną grupę leków stosowanych w objawowym leczeniu POChP. Chorzy na POChP odczuwają często duszność związaną z wykonywaniem prostych codziennych czynności. Ostatnio opubli-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Mirosław Szmidt, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im M. Skłodowskiej-Curie, ul. Parczewska 35, 95–100 Zgierz, tel./faks: (42) 714 45 44, e-mail: mirszmidt@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.06.2011 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

kowano dwa kwestionariusze służące do pomiaru zdolności chorych do wykonywania czynności porannych i do oceny występujących rano objawów. Zaburzeniem patofizjologicznym odpowiadającym za duszność i zmniejszającym tolerancję wysiłku w POChP jest dynamiczna hiperinflacja. Zmniejszenie pułapki dla powietrza następuje szybciej po formoterolu niż po salmeterolu. Wykazano, że leczenie jednocześnie formoterolem i tiotropium powoduje u chorych na POChP poprawę FEV₁, FVC, IC, wskaźnika objawów i jakości życia w porównaniu z leczeniem samym tiotropium. Spośród kombinacji LABA i wziewnych glikokortykosteroidów, te zawierające formoterol mają korzystniejszy wpływ na poprawę prostych czynności porannych (budezonid/formoterol miał przewagę nad flutikazonem/salmeterolem). W porównaniu z flutikazonem/salmeterolem 500/100 mcg/dz. zastosowanie beklometazonu/formoterolu 400/24 mcg/dz. znacznie zmniejszyło pułapkę dla powietrza i duszność u chorych na POChP. Porównanie działania budezonidu/formoterolu 400/12 mcg 2 × dz. z beklometazonem/formoterolem 200/12 mcg 2 × dz. wykazało podobny wpływ obu kombinacji na FEV₁, duszność, 6-minutowy test chodu, wskaźnik objawów i jakość życia. Dołączenie do tiotropium budezonidu z formoterolem daje dalsze korzyści: zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia FEV₁, wskaźnik objawów i wykonywanie porannych czynności życiowych. U chorych na POChP lekarze powinni w większym stopniu zwracać uwagę na objawy i trudności w wykonywaniu prostych, codziennych, porannych czynności i odpowiednio dostosowywać leczenie.

Słowa kluczowe: POChP, codzienne poranne czynności, leki rozszerzające oskrzela

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 3: 255–262

Zgodnie z wytycznymi *Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) wziewne leki rozszerzające oskrzela stanowią główną grupę leków stosowanych w leczeniu objawowym POChP. Krótkodziałający antagoniści receptora β_2 -adrenergicznego (SABA, *short acting beta 2 agonists*) tacy jak salbutamol, terbutalina i fenoterol, a także krótkodziałające leki antymuskarynowe, takie jak bromek ipratropium i bromek oksytropium, są zalecane do stosowania doraźnego. Począwszy od POChP w stopniu umiarkowanym preferuje się leki o długim okresie działania [1]. Łączenie bronchodilatatorów z różnych grup może zwiększyć ich skuteczność, a jednocześnie zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, gdyby stosować większą dawkę leku w monoterapii [1]. Długodziałający antagoniści receptora β_2 -adrenergicznego (LABA, *long acting beta 2 agonists*) poprawiają czynność płuc, zmniejszają duszność i ograniczenie wysiłku, poprawiają jakość życia. Spośród LABA formoterol jest całkowitym (pełnym) agonistą receptora β_2 -adrenergicznego. Cechuje go szybki początek działania (podobny do działania salbutamolu). Lek ten działa także długo, bo 12 godzin [2]. Długodziałającym lekiem wziewnym rozszerzającym oskrzela o działaniu antymuskarynowym jest bromek tiotropium. Dysocjuje znacznie wolniej od receptora muskarynowego M3 niż ipratropium i dlatego działa ponad 24 godziny [3]. Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w porównaniu z astmą traktuje się jako chorobę bardziej stabilną, o mniejszej zmienności objawów w ciągu doby. Pojawia się jednak coraz więcej dowodów, że także w POChP występuje duża zmienność dobową parametrów czynności płuc takich jak FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) czy pojemność wdechowa (IC, *inspiratory capacity*) [4, 5].

Ograniczenie aktywności fizycznej. Poranek najgorszą porą dnia dla chorych na POChP

Chorzy na POChP odczuwają często duszność związaną z wykonywaniem prostych codziennych czynności [6]. Wyniki badań Pitta i wsp. wykazały, że większość chorych na POChP w porównaniu z równolatkami tej samej płci spędza znacznie mniej czasu w ciągu dnia, chodząc lub stojąc, a więcej siedząc lub leżąc. W dodatku chorzy na POChP, nawet jeśli chodzą, robią to wolniej niż zdrowi. Ustalono, że 6-minutowy test chodu (6MWT, *6 minute walk test*) jest najlepszym wskaźnikiem braku aktywności ruchowej w ciągu dnia [7].

W POChP dochodzi do ograniczenia prostych, codziennych czynności życiowych. U wielu chorych czas po obudzeniu i wstaniu z łóżka rano jest najgorszą porą dnia. Objawy, głównie duszność i kaszel, w różnym stopniu utrudniają wykonanie tak prostych czynności, jak mycie lub ubieranie się. W codziennej praktyce lekarskiej należy zatem szczegółowo wypytywać chorych o objawy występujące po obudzeniu się i ograniczenie wykonywania zwykłych codziennych czynności życiowych.

Partridge i wsp. opublikowali ostatnio na podstawie wywiadów u chorych na POChP dwa kwestionariusze służące do pomiaru zdolności chorych na POChP do wykonywania czynności porannych — *Capacity of Daily Living during the Morning Questionnaire* i do oceny występujących rano objawów — *Global Chest Symptoms Questionnaire*. Ustalono również minimalne ważne (klinicznie) różnice (MIDs, *minimal important differences*). Kwestionariusze te są łatwe w użyciu, można na nich polegać i będą, jak się wydaje, użytecznym, nowym narzędziem badawczym pomagającym wykrywać i oce-

niać poranne nasilenie objawów POChP i ograniczenie czynności życiowych. Pozwalają one także oceniać zmiany tych parametrów w następstwie stosowania różnych form farmakoterapii [8].

Partridge i wsp., posługując się internetowymi wywiadami u 803 chorych na POChP, ocenili występowanie objawów w ciągu doby, a także zbadali wpływ POChP na proste czynności życiowe wykonywane rano. W grupie tej było 289 chorych na ciężką POChP (ciężką POChP rozpoznawano, jeśli chorzy codziennie przyjmowali leki, mieli trzeci stopień duszności wg skali *Medical Research Council* [MRC] i jedno lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku). Najczęstszymi podawanymi objawami był kaszel, odkrztuszanie płwociny i uczucie zmęczenia. Tak jak można było oczekiwać, rano było pod względem nasilenia duszności najgorszą porą doby, zwłaszcza u chorych na ciężką POChP. Duszność występowała rano w tej podgrupie chorych u 78% badanych; 37% wszystkich badanych i aż 59% chorych na ciężką POChP budziło się rano z powodu objawów, co najmniej 3 dni każdego tygodnia. Poranne nasilenie duszności korelowało z utrudnieniem wykonywania czynności życiowych (najbardziej takich jak wchodzenie, ale też i schodzenie po schodach, zakładanie butów i skarpetek, ubieranie, branie prysznica i wycieranie się); 37% wszystkich badanych chorych i 73% chorych na ciężką POChP codzienne poranne czynności stwarzały problemy. Interesującym jest spostrzeżenie, że większość chorych nie przyjmowała leków rozszerzających oskrzela dostatecznie wcześnie (tylko 35% chorych przyjmowało leki jeszcze w łóżku albo tuż po wstaniu, a 49% później) [9]. W innym badaniu Vogelmeier i wsp. poddali analizie dane uzyskane od 2441 chorych (17 krajów) na ciężką POChP w wieku 67,7 roku potwierdzając, że objawy ze strony układu oddechowego sprawiają największe trudności rano i zmniejszają się w miarę upływu godzin w ciągu dnia. Objawy, takie jak duszność, odkrztuszanie płwociny, kaszel, świsty i ucisk w klatce piersiowej występowały po obudzeniu się odpowiednio u 31,0%, 56,7%, 48,9 %, 31,1% i 28,8% chorych. Objawy POChP miały wpływ na wykonywanie przez chorych prostych, codziennych czynności, takich jak mycie (u 41%), ubieranie (u 40,7%), wycieranie się (u 36,2%) i wstawanie z łóżka (u 35,5%) [10].

Lekarze zatem powinni zwracać większą uwagę na ten najgorszy w ciągu całej doby okres. Powinno się zalecić choremu przyjmowanie leków rozszerzających oskrzela o szybkim działaniu, bez niepotrzebnych opóźnień, najlepiej tuż po obudzeniu się. Część chorych nawet bez naszych zaleceń

tak robi. Należy oczekiwać, że spośród kombinacji LABA i wziewnych glikokortykosteroidów stosowanych w POChP, te z nich, które zawierają formoterol (szybszy początek działania, w porównaniu z salmeterolem), mogą mieć większy wpływ na zmniejszenie nasilenia objawów i zmniejszenie ograniczenia aktywności rano. W obejmującym 442 osoby wieloośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, skrzyżowanym badaniu podawano chorym na POChP (wiek > 40. rż., FEV₁ < 50%) budesonid/formoterol (320/9 mcg) 2 razy dziennie lub flutikazon/salmeterol (500/50 mcg) 2 razy dziennie przez tydzień. Okres *wash-out* wynosił 1–2 tygodnie. Mierzono szczytowy przepływ wydechowy (PEF, *peak expiratory flow*) i natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁), mierzone przy łóżku chorego. Wykonywanie prostych czynności życiowych w godzinach porannych oceniano według sześciopunktowego kwestionariusza; FEV₁ w 5 i 15 minut ulegał poprawie bardziej po budesonidzie/formoterolu niż po flutikazonie/salmeterolu. W ciągu pierwszych 15 minut od zażycia nie zaobserwowano wprowadzić różnic między badanymi preparatami w odniesieniu do wskaźnika objawów. Stwierdzono jednak znamienne różnice na korzyść budesonidu/formoterolu pod względem całkowitego wskaźnika czynności porannych, takich jak mycie, wycieranie, ubieranie się, spożywanie śniadania i chodzenie po domu ($p < 0,05$). Tolerancja obu preparatów była dobra. Tak więc stosowanie budesonidu/formoterolu powodowało większą poprawę zdolności do wykonywania czynności życiowych (przy mniejszej dawce wziewnych glikokortykosteroidów) [11].

W pilotażowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Tzani i wsp. wykazali, że stosowanie beklometazonu i formoterolu 400/24 mcg dziennie (na nośniku HFA-134, dającym superdrobnocząstkowy aerozol) w porównaniu z flutikazonem/salmeterolem 500/100 mcg dziennie znamienne zmniejszyło pułapkę powietrza i duszność w grupie 18 chorych na POChP [12]. Calverley i wsp. w badaniu obejmującym 718 chorych na POChP i trwającym 48 tygodni porównali skuteczność beklometazonu i formoterolu w tej samej formulacji i tej samej dawce (200/12 mcg 2 × d.) co w badaniu Tzaniego z budesonidem/formoterolem 400/12 mcg 2 razy dziennie i samym formoterolem 12 mcg 2 razy dziennie. Beklometazon/formoterol nie różnił się odnośnie wpływu na FEV₁ (przed podaniem porannej dawki) od działania budesonidu /formoterolu, ale był lepszy od samego formoterolu. Poprawa wskaźnika duszności (*dyspnea score*) w porównaniu

z wartościami wyjściowymi była podobna po beklometazonie/formoterolu i budezonidzie/formoterolu, a lepsza niż po samym formoterolu. Znamiennej poprawie uległ dystans 6 min chodu w 48. tygodniu stosowania leków we wszystkich trzech grupach badanych. Podobnie uległ poprawie średni wskaźnik jakości życia (*St. George's Respiratory Questionnaire*), wskaźnik objawów i stosowanie leków doraźnie. Autorzy zaobserwowali poprawę FVC (*forced vital capacity*) we wszystkich badanych grupach, ale tylko w grupie przyjmującej beklometazon/formoterol (mimo mniejszej dawki dobowej wziewnego glikokortykosteroidu — 400 mcg beklometazonu v. 800mcg budezonidu) była ona znamienne. Jak wiadomo poprawa FVC wskazuje na zmniejszenie pułapki powietrza. Ta znamienna poprawa FVC może być wynikiem lepszej depozycji leków w formulacji drobnocząstkowego aerozolu w obwodowych drogach oddechowych [13].

Dynamiczne rozdęcie płuc jest głównym czynnikiem ograniczającym aktywność fizyczną

Lepsze zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych duszności i nietolerancji wysiłku u chorych na POChP skłania badaczy do ponownej oceny sposobów, w jaki mierzy się skuteczność terapeutyczną leków. Tradycyjne poleganie na FEV₁ jako mierze odpowiedzi klinicznej ma swoje ograniczenia. Biorąc pod uwagę wieloczynnikową naturę duszności i ograniczenia wysiłku w POChP, należy uznać, że pomiary samych maksymalnych przepływów i objętości nie są wystarczająco czułe w przewidywaniu dobrej odpowiedzi klinicznej na leczenie bronchodylatacyjne. Przy minimalnych zmianach FEV₁ można obserwować wyraźną poprawę objawów, zdolności do wysiłku i jakości życia. Dlatego w kontrolowanych placebo badaniach zaleca się dodatkowe pomiary, takie jak dynamiczne rozdęcie płuc, wydolność wysiłkowa i oceny subiektywne — duszność czy jakość życia [14]. Zaburzeniem patofizjologicznym nasilającym się podczas wysiłku fizycznego, odpowiedzialnym za duszność i zmniejszającym tolerancję wysiłku u chorych na POChP jest dynamiczne rozdęcie płuc (*dynamic hyperinflation*). Miarą statycznego rozdęcia płuc jest wielkość końcowo-wydechowej objętości płuc mierzona na końcu spokojnego wydechu (przy braku przepływu powietrza). Statyczne rozdęcie płuc jest efektem zmian właściwości elastycznych układu oddechowego. W czasie oddychania (w warunkach dynamicznych) nakłada się na nie dynamiczne rozdęcie płuc zależne od wzorca oddychania i stopnia zwężenia dróg oddechowych. W czasie wysiłku, gdy objętość oddecho-

wa wdechowa wzrasta a trwanie wydechu skracca, nie ma wystarczającego czasu na powrót EELV (*end expiratory lung volume*) do wartości wyjściowych. Wdech zaczyna się, zanim wydech pozwoli na opróżnienie płuc z powietrza. Wynikiem jest nadmierne rozdęcie płuc. Podczas wysiłku dynamiczna hiperinflacja wywołuje także czynnościowe osłabienie przepony. Wpływa także na hemodynamikę. Oddechy stają się szybkie i płytkie. Zmniejsza się dynamiczna podatność płuc. Wszystkie te zjawiska przyczyniają się do nietolerancji wysiłku [15].

Badanie pletyzmograficzne całego ciała okazało się przydatne do mierzenia wzrostu EELV w warunkach takich jak wziewna próba prowokacyjna w astmie, czy zdrowienie po zaostrzeniu POChP [16, 17]. Pomogło ono również dostarczyć dowodów, że całkowita pojemność płuc (TLC, *total lung capacity*) pozostaje wielkością stałą. Do pomiaru EELV można wykorzystać pojemność wdechową z badania spirometrycznego (IC, *inspiratory capacity*) [15].

Powszechnie przyjmuje się, że zmiany IC stanowią odbicie zmian EELV. Przy TLC jako wartości stałej EELV stanowi różnicę między TLC a IC. Hiperinflację i jej następstwa można lepiej wyrazić stosunkiem IC/TLC zamiast absolutnych wartości IC lub EELV [18]. Można by przypuszczać, że skoro dynamiczne rozdęcie płuc jest zależne od ograniczenia przepływu wydechowego, będzie ono narastać po wysiłku wraz z zaostrzeniem stopnia POChP według GOLD. Hannink i wsp. porównali dynamiczną hiperinflację, mierząc IC podczas codziennych aktywności u chorych na POChP od stopnia II do IV. Podczas wykonywania codziennych czynności EELV wzrastał w podobnym stopniu u wszystkich badanych osób (niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wg GOLD). Mniejszy przyrost EELV obserwowano w stopniu IV według GOLD [19].

W porównawczych badaniach Di Marco i wsp. prześledzili wpływ formoterolu, salmeterolu, salbutamolu i oksytropium na FEV₁, FVC i IC u 20 chorych na POChP. Badanie było skrzyżowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo. Badano czynności płuc i oceniano duszność (wg wizualnej skali analogowej, VAS [*visual analogue scale*]) przed, w 5., 15., 30., 60. i 120. minucie po podaniu leku lub placebo. U chorych na POChP z obniżonym IC obserwowano przyrost tego wskaźnika. Korelował on z poprawą (zmniejszeniem duszności) w spoczynku. Wzrost IC był w pierwszych 30 minutach szybszy po zastosowaniu formoterolu lub salbutamolu, a wolniejszy po salmeterolu i oksytropium. W 30 min od podania, dla wszystkich czterech badanych leków uzyska-

wano *plateau* odpowiedzi. Formoterol powodował największy średni przyrost IC, ale różnice statystycznie obserwowano tylko w przypadku salmeterolu i oksytropium [20].

Ważny szybki początek działania leku bronchodilatoryjnego

Z punktu widzenia chorych na POChP ważny jest szybki początek działania leku rozkurczającego oskrzela. Szybkie ustępowanie objawów może sprawić, że chory przestrzega właściwego rytmu przyjmowania leku (lepszy *compliance*). Lek o szybkim początku działania stosowany rano może mieć szczególnie korzystne działanie, ponieważ u wielu chorych na POChP nasilenie objawów i ograniczenie zdolności do wykonywania codziennych czynności są najgorsze rano. Początek działania formoterolu jest tak samo szybki jak salbutamolu.

Bouros i wsp. w wieloośrodkowym, randomizowanym, skrzyżowanym, kontrolowanym placebo badaniu obejmującym 47 chorych na POChP w stopniu II i III według GOLD porównali wpływ formoterolu (dawka 12 i 24 mcg) i salmeterolu (dawka 50 i 100 mcg) na spoczynkową hiperinflację mierzoną IC. Pomiary wykonywano przed, w 5., 10., 15. i 30. minucie oraz w 1., 2., 3. i 4. godzinie po podaniu badanych leków. Oba leki zwiększały IC (zmniejszenie spoczynkowego rozdęcia płuc), przy czym statystycznie lepszy w ciągu pierwszej godziny od inhalacji był formoterol (statystycznie różnice dotyczyły poszczególnych pomiarów w pierwszej godzinie jak i pola pod krzywą w tym samym czasie) [21]. Podobnie Cote i wsp. wykazali u chorych na POChP statystyczną przewagę formoterolu (12 mcg 2 × d.) nad salmeterolem (50 mcg 2 × d.) w odniesieniu do FEV₁ w 5. i 30. minucie od porannego podania leku w 28. dniu leczenia. Co ważne, chorzy leczeni formoterolem potrafili pokonać dłuższy dystans w 6MWT i zużywali mniej leków doraźnych (choć różnice te nie były statystycznie) [22].

Kojarzenie LABA i tiotropium jest korzystne w POChP

Jest przedmiotem dyskusji, czy w umiarkowanej POChP stosować już wziewne glikokortykosteroidy, czy raczej zintensyfikować leczenie bronchodilatorami, łącząc podawanie dwu z różnych grup. Wyniki badań Rabe i wsp. przemawiają raczej za tym drugim rozwiązaniem. W 6-tygodniowym randomizowanym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, w którym obserwacją objęto 605 osób

z umiarkowaną POChP w dwu równoległych grupach stosowano tiotropium (1 × d.) z formoterolem (2 × d.) lub salmeterol z flutikazonem (50/500 mcg 2 × d.). Po 6 tygodniach 12-godzinny profil FEV₁ (pole pod krzywą wykazywał statystyczną przewagę stosowania tiotropium z formoterolem nad salmeterolem z flutikazonem). Również szczytowe odpowiedzi FEV₁ i FVC wypadały statystycznie lepiej dla tiotropium z formoterolem. Badanie trwało zaledwie 6 tygodni i w związku z tym nie pozwala na pełną ocenę wpływu leczenia na zaostrożenia. Wyniki badania są kolejnym dowodem na częściowo odwracalny charakter ograniczenia przepływu w POChP i wspierają aktualne wytyczne odnośnie do leczenia umiarkowanej POChP [23]. Wyniki badań van Noorda i wsp. wykazały, że dodanie do tiotropium (18 mcg 1 × d.) formoterolu (12 mcg) jeden lub dwa razy na dobę powodowało poprawę czynności płuc (FEV₁, FVC), zmniejszało spoczynkową hiperinflację (wzrost IC) i zmniejszało stosowanie salbutamolu [5].

Nie przeprowadzano dotąd badań nad tolerancją wysiłku po kombinacji tych leków. Berton i wsp. ostatnio opublikowali pierwsze tego typu randomizowane badanie mające wykazać, czy dodanie tiotropium 1 × d. do formoterolu 2 × d. spowoduje dalsze zmniejszenie dynamicznego rozdęcia płuc w porównaniu z formoterolem i placebo. Badanie było przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, skrzyżowane i obejmowało 33 osoby z FEV₁ = 47,4 ± 12,9% wartości należnych. Jednoczesne podanie obu leków zwiększyło FEV₁ w porównaniu z samym formoterolem i placebo. Podanie tiotropium i formoterolu wprawdzie nie poprawiało spoczynkowej hiperinflacji (brak różnic spoczynkowego IC między badanymi grupami), ale było związane z większym średnim przepływem wydechowym i wolniejszym rozwojem wysiłkowego dynamicznego rozdęcia płuc w porównaniu z samym formoterolem. Obserwacje te mogą tłumaczyć zarówno większą poprawę tolerancji wysiłku, jak i duszności związanej z wykonywaniem czynności życiowych w ciągu dnia. Tiotropium i formoterol wykazywały szczególnie korzystne działanie w porównaniu z formoterolem i placebo u chorych ze słabą zdolnością do wysiłku [24]. Głównym fizjologicznym zjawiskiem przemawiającym za wyższością formoterolu z tiotropium nad samym formoterolem jest zwiększone opróżnianie płuc podczas nasilania wysiłku, a tym samym zmniejszanie pułapki dla powietrza przy końcu wydechu. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupami równoległymi, obejmującym 255 chorych na POChP, porównano skuteczność i toleran-

cję samego tiotropium i tiotropium podawanego z formoterolem. Wykazano, że leczenie kombinowane tiotropium z formoterolem znamienne poprawia u tych chorych FEV₁, FVC, PEF (pole pod krzywą [AUC, *area under the curve*], pomiary od 0 do 4 godz.), wskaźnik objawów, całkowity wskaźnik jakości życia (*St. George Respiratory Questionnaire*) i zmniejsza liczbę wdechów leków stosowanych doraźnie w porównaniu z leczeniem samym tiotropium [25]. Wyniki następnej pracy opartej na tym samym materiale badawczym wykazały przewagę jednoczesnego stosowania formoterolu i tiotropium nad samym tiotropium we wszystkich analizowanych podgrupach, czyli niezależnie od płci, palenia papierosów, stosowania lub nie wziewnych glikokortykosteroidów i stopnia ciężkości POChP [26]. Terzano i wsp. postanowili zbadać, jak czas podawania formoterolu w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI) i/lub tiotropium wpływa na poprawę FEV₁ (Δ FEV₁ i AUC), indeks duszności oraz stosowanie salbutamolu w ciągu całej doby. W tym celu zbadano 80 chorych na POChP (40 osób z umiarkowaną i 40 z ciężką POChP). Zastosowano w randomizowanym porządku pięć różnych reżimów leczniczych: 1). Tiotropium 18 mcg 1 × d. (godz. 8.00 rano); 2) Tiotropium 1 × d. (godz. 8.00 rano) + formoterol 12 mcg (godz. 8.00 wieczorem); 3) Formoterol 2 × d. (godz. 8.00 rano i 8.00 wieczorem); 4) Tiotropium 1 × d. (godz. 8.00 rano) + formoterol 2 × d. (godz. 8.00 rano i 8.00 wieczorem wieczorem); 5) Formoterol 2 × d. (godz. 8.00 rano i 8.00 wieczorem) + tiotropium (godz. 8.00 wieczorem). Chorzy otrzymywali leki przez 30 dni. Spirometrię wykonywano 1. i 30. dnia stosowania poszczególnych reżimów leczniczych przed podaniem leku (leków) w 5., 30. minucie, 1., 2., i 10. godzinie po inhalacji rano i w tych samych odstępach czasowych po leku (lekach) podanych wieczorem. Najskuteczniejsze okazało się stosowanie tiotropium rano i formoterolu rano i wieczorem. U chorych, u których przeważały objawy nocne, podanie obok formoterolu rano i wieczorem, tiotropium wieczorem zmniejszało objawy i konieczność stosowania salbutamolu. Przy takim rozłożeniu przyjmowania leków w czasie zaobserwowano także mniejszą zmienność dobową FEV₁ [27].

Potrójna terapia (formoterol + tiotropium + budezonid) daje dalsze korzyści u chorych z ciężką i bardzo ciężką POChP

W POChP (w stopniu ciężkim i bardzo ciężkim) wykazano korzystne działanie kombinacji

lekowych takich jak LABA i wziewne glikokortykosteroidy w odniesieniu do objawów, poprawy parametrów spirometrycznych, jakości życia i zmniejszenia liczby zaostrzeń [28–31].

Dołączenie do długodziałającego leku antymuskarynowego jakim jest tiotropium budezonidu i formoterolu może dać dodatkowe korzyści. Ta potrójna terapia może okazać się szczególnie korzystna u chorych z bardziej zaawansowaną POChP ze względu na przeciwzapalne działanie wziewnych glikokortykosteroidów i różne receptorowe punkty uchwytu działania obu leków rozszerzających oskrzela. Welte i wsp. zbadali, jak dodanie budezonidu/formoterolu do leczenia tiotropium wpłynie na parametry poprawy POChP z uwzględnieniem wpływu na objawy rano, i proste czynności życiowe wykonywane w tym czasie. Badanie było randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, wielośrodkowe (102 ośrodki w 9 krajach) i trwało 12 tygodni. Włączonych zostało 660 chorych z FEV₁ = 1,1 l (38% wartości należnych) w wieku średnio 62 lat. Przed włączeniem do badania chorzy zaprzestawali stosowanie LABA i wziewnych glikokortykosteroidów, a w zamian podczas 2-tygodniowego okresu *run-in* przyjmowali 1 × dziennie tiotropium (18 mcg) (Spiriva Handihaler; Boehringer Ingelheim) plus terbutalina (lek stosowany w razie potrzeby podczas całego badania). Następnie chorzy byli przydzielani do grupy otrzymującej dodatkowo budezonid/formoterol (Symbicort Turbuhaler — AstraZeneca) 320/9 mcg 2 razy dziennie lub placebo 2 razy dziennie. Badano czynność płuc (FEV₁ i jakość życia za pomocą *St. George Respiratory Questionnaire for COPD* [SGRQ-C]). Poranne FEV₁ i PEF badano w domu przed lekiem i w 5 oraz 15 minut po leku tuż po wstaniu z łóżka. Poranne objawy oceniano za pomocą *Global Chest Symptoms Questionnaire*, a czynności poranne według *Capacity of Daily Living during Morning Questionnaire* [8]. Pierwszorzędowym celem badania było porównanie FEV₁ przed podaniem leku przed rozpoczęciem badania z wynikami na koniec 12-tygodniowego okresu stosowania trzech leków. Po 12 tygodniach leczenia FEV₁ wzrosło przed podaniem leków o 6%, a po podaniu leków o 11% (5. i 60. min) w porównaniu z samym tiotropium ($p < 0,001$). Dodanie budezonidu/formoterolu do tiotropium o 62% zmniejszyło liczbę zaostrzeń, o 65% liczbę hospitalizacji/wizyt pogotowia, a także znacznie liczbę wdechów leków stosowanych doraźnie. Zaobserwowano znamienne poprawę objawów i poprawę w wykonywaniu porannych czynności życiowych w porównaniu ze stosowaniem samego tiotropium. Poprawa całkowitego wskaź-

nika czynności porannych była wyraźna już po pierwszym tygodniu leczenia budezonidem/formoterolem dodanymi do tiotropium w porównaniu z leczeniem samym tiotropium i utrzymywała się przez cały pozostały okres badania. Jest to szczególnie ważne w świetle przytoczonych powyżej danych o wadze objawów POChP i ograniczenia wykonywania prostych codziennych czynności rano [32]. Niedawno zarejestrowano w Unii Europejskiej nowy, wziewny, rozszerzający oskrzela, należący do grupy agonistów β_2 -adrenergicznych lek — indakaterol, o bardzo długim czasie działania (uLABA, *ultra long acting β_2 agonist*). Poprawia on przepływ w drogach oddechowych już w 5 minut od podania, a działanie rozszerzające oskrzela utrzymuje się przez 24 godziny [33]. U chorych na umiarkowaną i ciężką POChP indakaterol stosowany 1 × dziennie jest tak samo skuteczny, jak formoterol 2 × dziennie [34].

Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest istotnym następstwem zapalenia i zmian strukturalnych w POChP. Leki rozszerzające oskrzela, jak można sądzić z zachowania się FEV₁ u chorych na POChP w różnym stopniu, zmniejszają obturację. Ważniejszy, jak się wydaje, niż bezpośredni wpływ bronchodilatatorów na FEV₁, jest korzystny wpływ poprawy wydechowego przepływu na dynamiczne rozdęcie płuc. Zmniejszenie pułapki dla powietrza przejawia się jako zmniejszenie objawów i zwiększenie wydolności wysiłkowej. Zwiększenie wykonywania codziennych czynności wiąże się z poprawą jakości życia. Należy również pamiętać, że obok leczenia farmakologicznego znaczny wpływ na poprawę aktywności fizycznej chorych na POChP ma rehabilitacja. Ważne by chorzy z poranną dusznością przyjmowali leki rozszerzające oskrzela o szybkim początku działania i to jak najwcześniej. LABA, w tym formoterol, tiotropium i wziewne glikokortykosteroidy w zaawansowanych stopniach POChP stanowią najlepszą kombinację leków.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2007. www.goldcopd.com/Last accessed: March 2009. Last updated: 2008.
- Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta 2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95: S7–11.
- Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. i wsp. Tiotropium (Spiriva) mechanistical consideration and clinical profile in obstructive lung disease. *Life. Sci.* 1999; 64: 457–464.
- Calverley P.M., Lee A., Towse L. i wsp. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in air flow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 855–860.
- van Noord J.A., Aumann J.L., Janssen E. i wsp. Effect of tiotropium with or without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509–517.
- Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. i wsp. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
- Pitta F., Trooster T., Spruit M. i wsp. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 171: 972–977.
- Partridge M.R., Miravittles M., Stahl E. i wsp. Development and validation of the Capacity of Daily Living during the Morning Questionnaire and the Global Chest Symptoms Questionnaire in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 96–104.
- Partridge M.R., Karlsson N., Small J.R. Patients insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Current. Medical Research and Opinion* 2009; 25: 2043–2048.
- Vogelmeier C., Partridge M., Miravittles M. i wsp. Perception of Symptom Variability in Patients with Severe COPD: Impact on Morning Activities and Therapeutic Behaviour. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010; A5957.
- Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. i wsp. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 1–11.
- Tzani P., Crisafulli E., Nicolini G. i wsp. Reduction in air trapping and dyspnea with an extrafine combination of beclomethasone and formoterol in COPD. *ERS Annual Congress* 2010, P120416.
- Calverley P.M.A., Kuna P., Monso E. i wsp. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomized controlled trial 2010; 104: 1858–1868.
- O'Donnell D.E. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42–47.
- O'Donnell D.E. Implications cliniques de la distension thoracique, ou quand la physiopathologie change la prise en charge therapeutique full text in english on www.emconsulte.com/revue/rmr. *Rev. Mal. Respir.* 2008; 25: 1305–1318.
- Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. i wsp. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 420–428.
- Lougheed M.D., Fisher T., O'Donnell D.E. Dynamic hyperinflation during bronchoconstriction in asthma: implications for symptom perception. *Chest* 2006; 130: 1072–1081.
- Casanova C., Cote C., de Torres J.P. i wsp. Inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 171: 591–597.
- Hannink J.D.C., van Helvoort H.A.C., Dekhuijzen P.N.R., Heijdra L.F. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest* 2010; 137: 1116–1121.
- Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B., Carlucci P. i wsp. Effect of inhaled bronchodilators on respiratory capacity and dyspnea at rest. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 86–94.
- Bouros D., Kottakis J., Le Gros V., Overend T. i wsp. Effects of formoterol and salmeterol on resting inspiratory capacity in COPD patients with poor FEV₁ reversibility. *Current. Medical. Research. Opinion* 2004; 20: 581–586.
- Cote C., Pearle J.L., Sharafkhan A., Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22: 44–49.
- Rabe K.F., Timmer W., Sagkriotis A., Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255–262.
- Berton D.C., Reis M., Siqueira A.C.B. i wsp. Effect of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir. Med.* 2010; 104: 1288–1296.
- Tashkin D.P., Pearle J., Iezzoni D., Varghese S.T. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6: 17–25.
- Tashkin D.P., Varghese S.T. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with

- tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, base line severity, or gender. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24: 147–152.
27. Terzano C., Petroianni A., Conti V., Ceccarelli D. i wsp. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 1701–1707.
 28. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. i wsp. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
 29. Szafrński W., Cukier A., Ramirez A. i wsp. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
 30. Calverley P.M.A., Paulwels R., Vestbo J. i wsp. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 449–456.
 31. Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli M.A. i wsp. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Eng. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
 32. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. i wsp. Efficacy and tolerability of budesonide/ formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2009; 180: 741–750.
 33. McIvor R.A. Nowy długodziałający beta 2-mimetyk wziewny stosowany raz dziennie — jaką rolę odegra w leczeniu POChP? *Medycyna Praktyczna* 2011; 1: 26–28.
 34. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. i wsp. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2 agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–479.